



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Canrisk, guideline for brug

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 24.01.25

Versions nr. 2.0

CanRisk, guideline for brug

Lana Al-Zehhawi¹, Marianne Geilswijk², Jens Skærbæk³, Lone Sunde⁴, Thorkild Terkelsen², Karin Wadt⁵

1: Klinisk Genetisk Enhed, Sjællands Universitetshospital

2: Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

3: Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt

4: Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

5: Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Denne guideline er godkendt af OnkoGENet d. 24.01.2025 og erstatter den tidligere anvendte Instruks for brug af BOADICEA-beregning, version 1.0.

Baggrund

CanRisk er et program til estimering af risiko for mamma- og ovariecancer med udbredt international anvendelse (1). CanRisk anvender BOADICEA-modellen og er i internationale studier (2-4) valideret til estimering af risiko hos kvinder uden aktuel eller tidligere cancer. Modellen er desuden valideret til estimering af sandsynligheden for at bære en patogen variant i *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *RAD51C* eller *RAD51D* (5).

Formålet med denne retningslinje er at optimere brugen af den seneste udgave af modellen, BOADICEA version 6 (6).

Anvendelse

CanRisk anvendes til vejledende estimering af:

1. Risikoen for mamma- og/eller ovariecancer hos kvinder uden aktuel eller tidligere cancer.
CanRisk er ikke valideret til estimering af kontralateral risiko for brystkræft, og må forventes at overestimere risikoen, da der ikke tages højde for bl.a. betydningen af den behandling, patienten får/har fået.
2. Sandsynligheden for at bære en patogen variant der disponerer for mamma- og/eller ovariecancer.
CanRisk kan ikke anvendes til estimering af risiko for mamma- og/eller ovariecancer hos kvinder, som bærer mere end én patogen variant. I disse tilfælde må risikovurdering bero på et klinisk skøn.

Indstillinger (7-9)

Forudsætninger for indstillingerne er uddybet sidst i dokumentet.

- User preferences
 1. Country: Denmark
- Advanced Options
 1. Mutation frequency: UK (default)
 2. Sensitivity: Default*
 3. Cancer incidence rates: Denmark

*Forudsat, at prøven (DNA fra blod, FFPE-væv eller andet væv) er undersøgt med NGS og CNV-analyse, og at kvaliteten af analysen er tilfredsstillende (fx at der ikke er taget forbehold for DNA-kvaliteten i analyseresultatet).

Registreringer for rådsøgende

Personal Details

1. Køn
2. Fødselsdato
3. Opholdsland

Children

Det registreres, om den rådsøgende har/ikke har børn eller om det er uvist. *Unknown*, som er default, kan medføre mindre valide estimater for personer, hvor oplysningerne er tilgængelige.

Family History

1. Det anbefales, at der indtastes data om mindst alle 1.- og 2.-gradsslægtninge til den rådsøgende.
2. Individual's Details
 - Navn
 - Levende/afdød
 - Alder. Hvis usikker indsættes et skøn på baggrund af familieanamnesen
 - Fødselsår. Hvis usikkert indsættes et skøn på baggrund af familieanamnesen
 - Diagnosis Age
 - Approximate age: Ved usikker debutalder indsættes et skøn på baggrund af familieanamnesen.
 - Breast: Alder ved primærdiagnose af mammacancer.
 - Contralateral breast: Alder ved diagnose af kontralateral mammacancer for en person, der har haft bilateral mammacancer. To tilfælde af mammacancer i samme bryst registreres ikke som kontralateral mammacancer. Antallet af foci tillægges heller ikke betydning ved unilateral mammacancer (10).
 - Ovarian: Alder ved diagnose af ovariecancer.
 - Prostate: Alder ved diagnose af prostatacancer.
 - Pancreatic: Alder ved diagnose af pancreascancer
 - Pathology
 - For en kvindes første tilfælde af invasiv mammacancer angives status for østrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PR) og HER2. Hvis ER-status for kvindens første tilfælde af mammacancer ikke kendes, angives *unknown*. Hvis ER- og HER2-status kendes, men PR-status ikke kendes, angives samme status for PR som for ER (11).
 - Gene Tests
 - Mutation search: Når der er foretaget screeningsundersøgelse for patogene/sandsynligt patogene varianter i et gen.
 - Direct gene test: Når der er foretaget gentest for en patogen/sandsynligt patogen variant, der er kendt i familien.
 - NB: Hvis der både er foretaget screeningsundersøgelse og gentest for en specifik variant hos den samme person, så anføres denne som testet (Direct gene test), hvis nærmest kendte bærer af familiens variant er en førstegradsslægtning til personen. Ellers anføres personen som screenet (Mutation search). Se yderligere kommentarer nedenfor.

Særligt vedr. DCIS/LCIS

Oplysninger om DCIS/LCIS er ikke inkluderet i modellen, og CanRisk kan ikke anvendes til at forudsige risikoen for mammacancer hos en kvinde med DCIS/LCIS (12, 13). Tilfælde af DCIS/LCIS medtages derfor ikke i CanRisk-beregningen.

Når en person både er testet og screenet for variant(er) i samme gen

CanRisk kan ikke skelne mellem forskellige varianter i samme gen. Registreres en person som testet (Direct gene test), svarer det til, at der er foretaget en undersøgelse for enhver patogen variant i genet med 100% sensitivitet. Hvis personens *a priori*-sandsynlighed for at bære familiens kendte variant var væsentlig større end sandsynligheden for at bære en anden patogen variant i samme gen, vil det være mest retvisende at registrere personen som testet (Direct gene test). Omvendt kan det være mere retvisende at registrere en person som screenet (Mutation search), når *a priori*-sandsynligheden for at bære en anden patogen variant end familiens kendte, var relativt høj. I praksis kan det være svært at afgøre. Derfor foreslås den hovedregel at registrere personen som testet (Direct gene test), hvis en førstegradsslægtning har fået påvist familiens kendte variant, og som screenet (Mutation search) ved fjernere slægtskab til den nærmeste kendte bærer.

Hvad er et signifikant undersøgelsesresultat (*mut-present*), og bør alle resultater indgå i risikoberegning?

Ved et signifikant undersøgelsesresultat forstås påvisning af en patogen (C5) eller sandsynligt patogen (C4) variant associeret med en aldersbetinget relativ risiko for mamma-cancer af samme størrelse som de patogene varianter, der tages hensyn til i modellen. De fleste patogene varianter forekommer så sjældent, at der ikke for hver enkelt kan gives præcise estimater af den relative risiko. For patogene og sandsynligt patogene varianter, hvor dette er tilfældet, antages som hovedregel at de medfører en risiko, der tillader brug i modellens risikoberegning.

Andre variable

CanRisk giver mulighed for at inkludere oplysninger om andre risikofaktorer for udvikling af mamma-cancer, f.eks. højde, vægt, alder ved menarche og menopause, alkoholindtag, PRS mv. Hvis man ønsker at anvende disse, følges anvisningerne i programmet.

Formidling af risikoestimat

Risikoestimerer afrundes ikke til nærmeste hele tal. Der anvendes risikogrupper som defineret i gældende guideline vedr. arvelig disposition til brystkræft.

Uddybende vedr. forudsætninger for indstillinger

Mutation frequency

Der anvendes CanRisks standardindstilling (UK) for allefrekvenser af patogene varianter, hvilket er vist at give valide forudsigelser af forekomsten af patogene varianter hos genetisk rådsøgende i den danske population (5).

Sensitivity

Ved rutineundersøgelse af en blodprøve anvendes CanRisks standardindstilling for sensitivitet af screening af alle gener med følgende bemærkninger:

1. *BRCA1* og *BRCA2*: Modellen indeholder bidrag fra både proteintrunkerende varianter og missensevarianter vurderet som patogene og sandsynligt patogene. Sensitiviteten er skønnet ud fra det estimerede bidrag til risikoen for mamma-cancer fra patogene varianter som for nuværende klassificeres som værende af usikker klinisk betydning i *BRCA1* og *BRCA2* (9). Det antages, at der er foretaget en sensitiv undersøgelse for kopiantalsvarianter.
2. *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*: Modellen indeholder alene bidrag fra proteintrunkerende varianter (inklusive deletioner). Sensitiviteten er skønnet ud fra større deletioners andel af proteintrunkerende varianter. Det antages, at der ikke er undersøgt for kopiantalsvarianter. Hvis der er foretaget en sensitiv undersøgelse for kopiantalsvarianter i et eller flere af disse gener, kan man vælge at justere sensitiviteten for disse gener opad (fx til 99%). Dette kommer dog næppe til at have en stor betydning for den estimerede risiko og man kan derfor også vælge at udføre beregningen med defaultindstillingerne.
3. Ved undersøgelser på formalinfikseret væv anvendes i udgangspunktet standardindstillinger for sensitivitet. Hvis der i svaret tages forbehold for dårlig dækning, kan man vælge at anvende en nedsat sensitivitet eller undlade at medtage oplysninger om undersøgelsen i CanRisk-beregningen.

Cancer incidence rates

Der anvendes CanRisks danske cancerincidensrater, da disse forventes at give det mest nøjagtige risikoestimat. BOADICEA v6 er valideret i Sverige med populationsspecifikke cancerincidensrater (2).

Referencer

1. Tsoulaki O, Tischkowitz M, Antoniou AC, Musgrave H, Rea G, Gandhi A, et al. Joint ABS-UKCGG-CanGene-CanVar consensus regarding the use of CanRisk in clinical practice. *Br J Cancer*. 2024;130(12):2027-36.
2. Yang X, Eriksson M, Czene K, Lee A, Leslie G, Lush M, et al. Prospective validation of the BOADICEA multifactorial breast cancer risk prediction model in a large prospective cohort study. *J Med Genet*. 2022.
3. Yang X, Mooij TM, Leslie G, Ficorella L, Andrieu N, Kast K, et al. Validation of the BOADICEA model in a prospective cohort of BRCA1/2 pathogenic variant carriers. *J Med Genet*. 2024;61(8):803-9.
4. Yang X, Wu Y, Ficorella L, Wilcox N, Dennis J, Tyrer J, et al. Validation of the BOADICEA model for epithelial tubo-ovarian cancer risk prediction in UK Biobank. *Br J Cancer*. 2024;131(9):1473-9.
5. Møller NB, Boonen DS, Feldner ES, Hao Q, Larsen M, Lænkholm AV, et al. Validation of the BOADICEA model for predicting the likelihood of carrying pathogenic variants in eight breast and ovarian cancer susceptibility genes. *Sci Rep*. 2023;13(1):8536.
6. Lee A, Mavaddat N, Cunningham A, Carver T, Ficorella L, Archer S, et al. Enhancing the BOADICEA cancer risk prediction model to incorporate new data on RAD51C, RAD51D, BARD1 updates to tumour pathology and cancer incidence. *J Med Genet*. 2022.
7. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *British journal of cancer*. 2014;110(2):535-45.
8. Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz M, Simard J, Pharoah PD, Easton DF, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med*. 2016;18(12):1190-8.
9. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019;21(8):1708-18.
10. Yerushalmi R, Kennecke H, Woods R, Olivotto IA, Speers C, Gelmon KA. Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;117(2):365-70.
11. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered: Experience With 5,993 Breast Cancers. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005;123(1):21-7.
12. Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2004;91(8):1580-90.
13. Cunningham AP. Can the CanRisk tool be used in cases of Ductal Carcinoma-In-Situ (DCIS)? 2023 [Available from: <https://canrisk.atlassian.net/wiki/spaces/FAQS/pages/116457473/Can+the+CanRisk+tool+be+used+in+cases+of+Ductal+Carcinoma-In-Situ+DCIS>].